

Aus der II. Inneren Abteilung des DRK-Krankenhauses
Mark Brandenburg

Chefarzt: Priv.-Dozent Dr. med. Lothar Witzel

**BEHANDLUNG DES PEPTISCHEN ULCUS MIT DEM NEUEN
HISTAMIN-H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN RANITIDIN.**

Eine kontrollierte klinische Studie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolbergs, Enno
Heidelberg

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546612_0061

Aus der II. Inneren Abteilung des DRK-Krankenhauses
Mark Brandenburg
Chefarzt: Priv.-Dozent Dr. med. Lothar Witzel

BEHANDLUNG DES PEPTISCHEN ULCUS MIT DEM NEUEN
HISTAMIN- H_2 -REZEPTOR-ANTAGONISTEN RANITIDIN.

Eine kontrollierte klinische Studie.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolbergs, Enno
Heidelberg

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. L. Witzel

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Kewitz

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 3. Februar 1983

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Patienten und Methodik</u>	3
2.1	Patienten	3
2.2	Medikamente	4
2.3	Klinische Untersuchungen	5
2.4	Weitere Untersuchungen	6
2.4.1	Ösophago-Gastro-Duodenoskopien	6
2.4.2	Laboruntersuchungen	7
2.4.3	Säuresekretionsteste	7
2.5	Statistische Auswertung	8
3.	<u>Ergebnisse</u>	9
3.1	Abheilung der Ulcera duodeni <u>und</u> ventriculi	9
3.2	Abheilung der Ulcera duodeni	10
3.3	Abheilung der Ulcera ventriculi	10
3.4	Beschwerden unter Ranitidin und Placebo	11
3.4.1	Tage und Nächte mit Schmerzen	11
3.4.2	Antacidaverbrauch	12
3.4.3	Ulcusbeschwerden am 14. Behandlungstag	13
3.5	Abheilung der Ulcera bei Männern und Frauen	14
3.6	Abheilung der Ulcera in Abhängigkeit vom Alter	15
3.7	Abheilung der Ulcera in Abhängigkeit von ihrer Größe	16
3.8	Abheilung der Ulcera bei Rauchern und Nichtrauchern	17
3.9	Abheilung der Ulcera in Bezug auf die Säuresekretionswerte	18
3.10	Abheilung der Ulcera in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer	20
3.11	Abheilung der Ulcera in Abhängigkeit von der Ulcusanamnese	21
3.12	Nebenwirkungen und Komplikationen	22

4.	<u>Diskussion</u>	24
4.1	Abheilung der Ulcera duodeni <u>und</u> ventriculi	24
4.2	Abheilung der Ulcera duodeni	25
4.3	Abheilung der Ulcera ventriculi	27
4.4	Beschwerdefreiheit	28
4.5	Faktoren und Einflüsse, die bei der Ulcus- heilung eine Rolle spielen	29
4.5.1	Geschlecht	29
4.5.2	Alter	30
4.5.3	Ulcusgröße	31
4.5.4	Nikotin	32
4.5.5	Säuresekretionswerte	33
4.5.6	Ulcusanamnese und Beschwerdedauer	34
4.6	Nebenwirkungen und Komplikationen	35
5.	<u>Zusammenfassung</u>	37
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	40-49
7.	<u>Lebenslauf</u>	50/51

1. Einleitung

Nach Doll et al. (18) erkrankten 6-10 % der Männer und Frauen bis zum 60. Lebensjahr an einem peptischen Ulcus. Die Statistiken der WHO kommen zu ähnlichen Ergebnissen (nach Koch, H., 38).

Für Behandlungskosten und Arbeitsausfall in den USA berechnete Blumenthal 1968 (7) jährlich einen finanziellen Aufwand von über einer Milliarde Dollar.

Die Erkrankung an einem peptischen Ulcus stellt ein großes medizinisches und sozio-ökonomisches Problem dar.

Die Behandlung des peptischen Ulcus verfolgt vier Ziele:

1. Rasche Linderung der Beschwerden.
2. Beschleunigung der Ulcusabheilung.
3. Vermeidung von Komplikationen.
4. Verhinderung von Rezidiven.



Schon seit Jahrhunderten wird versucht, durch Gabe von Antacida Oberbauchbeschwerden zu kupieren. Plinius beschrieb im ersten Jahrhundert, daß zu jener Zeit zermahlene Korallen gegen Magenschmerzen gegeben wurden. Im 17. Jahrhundert verordnete Schröder zur Behandlung von Sodbrennen Kalk (nach Piper et al., 47). Der britische Naturwissenschaftler Pemperton vermutete im 18. Jahrhundert, daß der Magensaft Nerven des Magens irritieren und so Schmerzen verursachen würde; er empfahl die Einnahme von Antacida (nach Pollard et al., 48).

Die moderne Antacidatherapie des peptischen Ulcus begann mit Sippy (57) und hat sich bis in unsere Jahre fortgesetzt. Diese Therapie baut auf dem Satz von Schwarz (55) auf: Keine Säure, kein Ulcus.

Während man früher die Heilung der Ulcera über eine Neutralisierung des Magensaftes zu erzielen versuchte, hat man in den letzten Jahren einen anderen Weg beschritten: Die Säureproduktion in den Belegzellen wird medikamentös reduziert.

1920 entdeckte Pobielsky (49), daß Histamin die Magensekretion stimuliert. 1966 forderten Ash und Schild (2) die Existenz von mehr als einem Typ eines Histamin-Rezeptors. Bekannte Antihistaminika, wie Mepyramin und ähnliche, hatten keine inhibitorische Wirkung auf die Magensekretion.

Black et al. (4) entwickelten die ersten H_2 -Rezeptor-Antagonisten: Mit Burimamid und Metiamid ließ sich im Tierversuch und beim Menschen eine Säuresekreptionshemmung erzielen. Die Ära der Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Magen-Darmulcera begann.

Nach Cimetidin, dem ersten weltweit zugelassenen Medikament, gelang jetzt die Entwicklung des Ranitidin (Versuchspräparat A 19065).

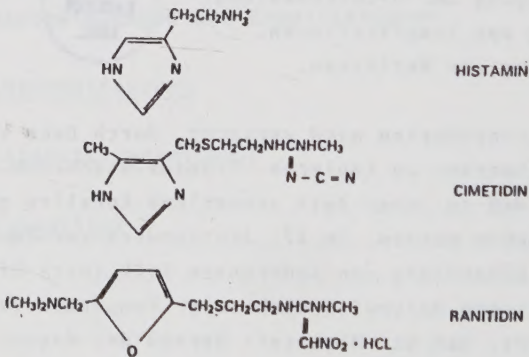


Abb. I: Die Struktur von Histamin und den beiden Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten Ranitidin und Cimetidin.

In einer randomisierten Doppelblindstudie sollte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ranitidin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit endoskopisch gesicherten Ulcera duodeni und ventriculi ermittelt werden.

2. Patienten und Methodik

2.1 Patienten

50 Patienten mit endoskopisch gesicherten Ulcera duodeni und ventriculi wurden für die Studie ausgewählt.

Zwei Patienten mit Ulcera ventriculi fielen aus. Bei einem Mann war eine regelmäßige Tabletteneinnahme nicht gewährleistet, im zweiten Fall handelte es sich um ein exulceriertes Magencarcinom.

Von den 48 verbliebenen Patienten schieden 7 nach 14 Tagen bzw. 4 Wochen aus.

Eine Patientin mit einem Ulcus ventriculi wollte nach 14 Tagen ein bereits erprobtes Ulcustherapeuticum einnehmen, eine ambulante Patientin mit einem Ulcus duodeni war zur Kontrolluntersuchung nach 4 Wochen nicht mehr erschienen.

Eine weitere Patientin mit einem Ulcus duodeni entwickelte eine Magenausgangsstenose und schied nach 14 Tagen aus. Sie wurde in der Statistik jedoch weitergeführt und das Ulcus als nicht abgeheilt gewertet.

Auf Wunsch von 3 Patienten (1 Ulcus ventriculi, 2 Ulcera duodeni) wurde die Therapie mit Cimetidin fortgesetzt, da die Ulcera nach vierwöchiger Studiendauer nicht abgeheilt waren.

29 Patienten hatten Ulcera duodeni, 18 Ulcera ventriculi.

Bei einer Patientin fanden sich ein Ulcus duodeni und mehrere Ulcera ventriculi.

7 Patienten hatten mehr als ein Ulcus duodeni, bei 7 weiteren Patienten zeigten sich mehrere Ulcera ventriculi.

Statistisch wurden in Bezug auf die Abheilung mehrere Ulcera ventriculi oder duodeni als ein Ulcus gewertet.

25 Patienten erhielten Ranitidin, 23 Placebo.

37 stationäre und 11 ambulante Patienten nahmen an der Studie teil.

Unter den 48 Patienten waren 7 Ausländer: 1 Franzose, 1 Tschechoslowake und 5 Türken.

29 Männer und 19 Frauen im Alter zwischen 17 und 80 Jahren kamen in die Studie. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug $60,9 \pm 16$ Jahre, das der Männer $48,6 \pm 13,9$ Jahre.

Von einer Teilnahme an der Studie war folgender Patientenkreis ausgeschlossen: Unkooperative Patienten, Patienten, die in den vergangenen 4 Wochen mit H_2 -Rezeptor-Antagonisten, Gastrozepin^R oder ulcerogenen Substanzen behandelt worden waren, schwangere oder stillende Patientinnen.

Weitere Ausschlußgründe waren: Vorausgegangene Operationen an Ösophagus und Magen, das Vorliegen einer Pylorusstenose, einer Ulcusblutung oder eines ZE-Syndroms.

Ebenfalls wurden Patienten mit Systemerkrankungen, stärkeren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, mit Myocardinsuffizienz und Schilddrüsenerkrankungen nicht in die Studie mit einbezogen.

2.2 Medikamente

Die Patienten erhielten die Medikation nach einem von der Fa. Glaxo festgelegten randomisierten Schlüssel.

Die Tabletten mit der Originalsubstanz enthielten 20 mg Ranitidin. Die Placebotabletten waren äußerlich nicht von dem Untersuchungspräparat zu unterscheiden.

Es mußten am Tage 3x2 Tabletten und vor dem Schlafengehen 4 Tabletten eingenommen werden. Die Tagesdosis betrug 200 mg Ranitidin.

Zusätzlich erhielten die Patienten Antacida, die bei Auftreten von Beschwerden in beliebiger Menge eingenommen werden konnten. Eine Tablette eines Antacidums enthielt 80 mg Magnesium-Carbonicum und 680 mg Calcium-Carbonicum.

Die Patienten brauchten während der Studiendauer weder eine bestimmte Diät einzuhalten noch auf das Rauchen zu verzichten.

2.3 Klinische Untersuchungen

Es wurden bis zu 5 Visiten durchgeführt, über deren Ergebnisse Dokumentationsbögen angelegt wurden.

Die erste Visite fand bis zu vier Tagen vor Beginn der Tabletten-einnahme statt.

Es wurde eine ausführliche Anamnese mit besonderer Differenzierung des Beschwerdebildes erhoben. Die Patienten wurden nach Alkohol- und Nikotinabusus befragt. Es folgte eine körperliche Untersuchung.

Die Patienten wurden über den Sinn der Studie, über Ablauf, Risiken und Kontrollmaßnahmen aufgeklärt. Das Einverständnis an der Teilnahme der Studie wurde im Krankenblatt dokumentiert.

Die zweite Visite fand bei Studienbeginn statt.

Die Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt die gesamten Tabletten (300 Stück) des Versuchspräparates AH 19065 in einer Schachtel, auf der eine Nummer von 41 - 90 aufgezeichnet war; außerdem in drei weiteren Kartons Antacidatabletten. Sie wurden über den Einnahmemodus aufgeklärt.

Es wurde eine Tagebuchkarte ausgegeben, auf der die Patienten ankreuzen mußten, ob Beschwerden auftraten, wie lange sie anhielten und wieviele Antacidatabletten eingenommen wurden. Weiterhin mußte auf der Tagebuchkarte eingetragen werden, welche Medikamente zusätzlich eingenommen wurden.

Die Patienten wurden erneut nach ihren Beschwerden sowie den Stuhlgewohnheiten befragt. Es folgte eine weitere körperliche Untersuchung.

Eine dritte Visite fand 14 Tage nach Studienbeginn statt. Angaben über Beschwerden und Stuhlverhalten wurden notiert. Es wurden eine körperliche Untersuchung durchgeführt und die Tagebuchkarte kontrolliert.

Bei Abheilung der Ulcera wurden die zurückgegebenen Tabletten AH 19065 sowie die übriggebliebenen Antacidatabletten gezählt.

Die vierte Visite fand 4 Wochen nach Studienbeginn statt. Sie wurde wie die dritte Visite durchgeführt.

In den Fällen, in denen das Ulcus nach vier Wochen nicht abgeheilt war, wurde die Studie mit Zustimmung der Patienten um 14 Tage verlängert. Sie erhielten neue Tabletten.

Die fünfte Visite fand 6 Wochen nach Studienbeginn statt. Sie wurde wie die dritte Visite durchgeführt.

2.4 Weitere Untersuchungen

2.4.1 Ösophago-Gastro-Duodenoskopien:

Die Ösophago-Gastro-Duodenoskopien wurden mit dem Endoskop GIF P II von der Fa. Olympus durchgeführt.

Die Endoskopie nahmen 4 erfahrene Endoskopiker vor.

Die Durchmesser der Ulcera wurden mit einer Meßlatte bestimmt. Die Oberflächengröße der runden Ulcera wurde entsprechend der Fläche eines Kreises nach der Formel $\pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2$ berechnet. Bei unregelmäßiger Oberflächenausdehnung wurde die Größe entsprechend der Fläche einer Ellipse nach der Formel $\pi \cdot \frac{d_1}{2} \cdot \frac{d_2}{2}$ bestimmt. Die Durchschnittsgröße der Ulcera von 47 Patienten betrug $185,5 \text{ mm}^2 \pm 29,6 \text{ SEM}$. Bei Mehrfachulcera wurde das größte Ulcus ausgemessen. Bei einem Patienten konnte die Ulcusgröße nicht bestimmt werden.

Von jedem Ulcus wurden mindestens 5 Biopsien aus Ulcusrand und Ulcusgrund entnommen.

Die Kontrollendoskopien wurden 14 Tage, bei Nichtabheilung des Ulcus 4 und 6 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt.

Die erhobenen Befunde wurden auf Protokollbögen festgehalten.

Vor der Endoskopie wurden 10 mg Diazepam und 40 mg Scopolamin-butylbromid i.v. injiziert.

2.4.2 Laboruntersuchungen

Folgende Laboruntersuchungen wurden vor Therapiebeginn, 14 Tage, 4 Wochen und 6 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt:

Hämatologie: Hb, Erythrozyten, MCV, Thrombozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, BSG.

Biochemie: Glucose, Harnstoff i.S., Kreatinin i.S., Natrium i.S., Kalium i.S., Calcium i.S., Alkal. Phosphatase, Bilirubin, Ges. Eiweiß, Albumin, SGOT, SGPT, γ GT.

Urin: Ph, Glucose, Eiweiß, Urobilinogen, Bilirubin, Erythrozyten sowie das Urinsediment.

2.4.3 Säuresekretionsteste

Vor Beginn der Studie wurde eine Magensekretionsanalyse erstellt. Der Sekretionstest wurde am Morgen zwischen 7 und 9 Uhr durchgeführt. Der Patient befand sich in Linksseitenlage. Die Lage der orogastralen Sonde wurde röntgenologisch kontrolliert. Zur Messung der Basalsekretion wurde der Magensaft vor Stimulation mit Pentagastrin eine Stunde lang kontinuierlich aspiriert. Nach Stimulation mit 6 μ g pro kg KG Pentagastrin (Gastrodiagnost^R) s.c. wurde der Magensaft erneut kontinuierlich über einen Zeitraum von einer Stunde abgesaugt.

Anschließend wurden das Volumen des Magensaftes gemessen, der pH-Wert festgestellt sowie die Säuresekretionswerte bestimmt.

Von 27 Patienten konnten verwertbare Säuresekretionsanalysen erstellt werden.

Die Durchschnittswerte der Basalsekretion (BAO) waren:
 $4,1 \pm 1,4 \text{ SEM m Mol H}^+/\text{Std.}$

Die Durchschnittswerte der maximalen Säuresekretion (MAO) betrugen: $19,94 \pm 2,82 \text{ SEM m Mol H}^+/\text{Std.}$

2.5 Statistische Auswertung

Als Signifikanzteste zwischen Gruppen kamen in unserer Studie der χ^2 -Test mit zusätzlicher Yates-Korrektur sowie der Fisher's-Exact-Test zur Anwendung. Zum Vergleich von Mittelwerten benutzten wir als Signifikanztest den Mann-Whitney-Test. Der Signifikanzlevel wurde mit $p < 0,05$ angesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi

Tabelle 3.1: Prozentuale Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi unter Ranitidin und Placebo nach 2, 4 und 6 Wochen.^a

	14 Tage	28 Tage	42 Tage
Ranitidin	36,0 % (9/25) ^a	76,0 % (19/25)	91,7 % (22/24)
Placebo	4,3 % (1/23)	38,1 % (8/21)	68,4 % (13/19)
Signifikanz	$p < 0,05$	$p < 0,05$	n.s.

^a In Klammern stehen die Anzahl der Patienten mit abgeheilten Ulcera sowie die Gesamtzahl der Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie befanden.

Tabelle 3.1 zeigt die Abheilung der Ulcera ventriculi und duodeni insgesamt. Nach 14 und 28 Tagen ergab sich unter Ranitidin eine signifikant bessere Abheilung gegenüber Placebo. Nach 14 Tagen war unter Ranitidin bei 9 von 25 Patienten (36 %) kein Ulcus mehr nachweisbar, unter Placebo nur bei einem von 23 Patienten (4,3 %). Nach 28 Tagen waren in der Ranitidin-Gruppe 19 von 25 Patienten (76 %) ohne Ulcus, in der Placebo-Gruppe 8 von 21 (38,1 %). Nach 42 Tagen war die Abheilung unter Ranitidin gegenüber Placebo nicht mehr signifikant besser. Von 24 Patienten wiesen unter Ranitidin 22 kein Ulcus mehr auf (91,7 %). In der Placebo-Gruppe hatten 13 von 19 (68,4 %) kein Ulcus mehr.

3.2 Abheilung der Ulcera duodeni

Tabelle 3.2: Prozentuale Abheilung der Ulcera duodeni unter Ranitidin und Placebo nach 2, 4 und 6 Wochen.^a

	14 Tage	28 Tage	42 Tage
Ranitidin	53,3 % (8/15) ^a	86,7 % (13/15)	92,9 % (13/14)
Placebo	6,7 % (1/15)	42,9 % (6/14)	69,2 % (9/13)
Signifikanz	p < 0,05	p < 0,05	n.s.

^a In Klammern stehen die Anzahl der Patienten mit abgeheilten Ulcera sowie die Gesamtzahl der Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie befanden.

Tabelle 3.2 zeigt die Abheilung der Ulcera duodeni. Nach 14 und 28 Tagen ergab sich unter Ranitidin eine signifikant bessere Abheilung gegenüber Placebo. Nach 14 Tagen waren unter Ranitidin 8 von 15 Ulcera abgeheilt (53,3 %), unter Placebo 1 von 15 Ulcera (6,7 %); nach 28 Tagen unter Ranitidin 13 von 15 (86,7 %), unter Placebo 6 von 14 (42,9 %). Nach 42 Tagen war die Abheilung unter Ranitidin nicht mehr signifikant besser als unter Placebo. In der Ranitidin-Gruppe waren 13 von 14 (92,9 %) abgeheilt, in der Placebo-Gruppe 9 von 13 (69,2 %).

3.3 Abheilung der Ulcera ventriculi

Tabelle 3.3: Prozentuale Abheilung der Ulcera ventriculi unter Ranitidin und Placebo nach 2, 4 und 6 Wochen.^a

	14 Tage	28 Tage	42 Tage
Ranitidin	9,1 % (1/11) ^a	63,6 % (7/11)	90,9 % (10/11)
Placebo	0 % (0/8)	28,6 % (2/7)	66,7 % (4/6)
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.

^a (siehe Tab. 3.2)

Tabelle 3.3 zeigt die Abheilung der Ulcera ventriculi. Weder nach 14 noch nach 28 oder 42 Tagen ergab sich eine signifikant bessere Abheilung der Ulcera ventriculi unter Ranitidin gegenüber Placebo. Nach 14 Tagen war unter Ranitidin nur 1 von 11 Ulcera (9,1 %) abgeheilt, unter Placebo keines von 8 (0 %). Nach 28 Tagen waren unter Ranitidin 7 von 11 (63,6 %), unter Placebo 2 von 7 (28,6 %) Ulcera nicht mehr nachweisbar. Nach 42tägiger Therapie waren in der Ranitidin-Gruppe 10 von 11 Ulcera (90,9 %), in der Placebo-Gruppe 4 von 6 (66,7 %) abgeheilt.

3.4 Beschwerden unter Ranitidin und Placebo

3.4.1 Tage und Nächte mit Schmerzen

Tab. 3.4: Durchschnittliche Anzahl der Tage und Nächte mit Schmerzen ($\pm$ SEM) unter Ranitidin und Placebo. ^a

	Tage	Nächte
Ranitidin (n=25)	4,6 $\pm$ 1,6	2,7 $\pm$ 1
Placebo (n=18)	6,4 $\pm$ 1,6	4,5 $\pm$ 1,3
Signifikanz	n.s.	n.s.

^a Die Angaben wurden den Tagebuchkarten entnommen. Fünf Patienten (in der Placebo-Gruppe) konnten in der Statistik nicht mitgewertet werden, da ihre Tagebuchkarten verlorengegangen oder unvollständig ausgefüllt waren.

Tabelle 3.4 zeigt die durchschnittliche Anzahl von Tagen und Nächten mit Schmerzen. Die Verteilung dieser Tage und Nächte war unter Ranitidin und Placebo nicht signifikant unterschiedlich.

In der Ranitidin-Gruppe betrug die durchschnittliche Anzahl der Tage mit Schmerzen $4,6 \pm 1,6$ Tage, in der Placebo-Gruppe $6,4 \pm 1,6$ Tage. Mit durchschnittlich $2,7 \pm 1,0$ Nächten, in denen Schmerzen auftraten, schnitt die Ranitidin-Gruppe ebenfalls besser ab als die Placebo-Gruppe, in der durchschnittlich in $4,5 \pm 1,3$ Nächten Schmerzen auftraten.

3.4.2 Antacidaverbrauch

Tabelle 3.5: Durchschnittlicher Verbrauch von Antacida (Tabletten) am Tage und in der Nacht ($\pm$ SEM) unter Ranitidin und Placebo.^a

	Tag	Nacht
Ranitidin	$3,1 \pm 1,3$ (23) ^b	$1,4 \pm 0,4$ (23)
Placebo	$4,9 \pm 2,0$ (16)	$3,1 \pm 1,4$ (17)
Signifikanz	n.s.	n.s.

^a Bis zur Beendigung der Studie nach 14, 28 oder 42 Tagen.

^b Die Zahlen in Klammern entsprechen der Anzahl der Patienten, die in die Statistik mit einbezogen wurden. In der Ranitidin-Gruppe wurden 2 Patienten wegen extrem hohen Antacidaverbrauchs am Tage und in der Nacht herausgenommen. In der Placebo-Gruppe reduzierte sich die Patientenzahl, da 5 Patienten ihre Tagebuchkarten unvollständig ausgefüllt hatten, 2 Patienten am Tage und einer in der Nacht einen stark überhöhten Antacidaverbrauch hatten.

Tabelle 3.5 zeigt den durchschnittlichen Antacidaverbrauch am Tage und in der Nacht. Unter Placebo wurden zwar mehr Tabletten des Antacidums am Tage und in der Nacht eingenommen als unter Ranitidin, jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Der durchschnittliche Verbrauch lag am Tage in der Ranitidin-Gruppe bei $3,1 \pm 1,3$ Tabletten, in der Placebo-Gruppe bei $4,9 \pm 2,0$ Tabletten. In der Nacht wurden im Durchschnitt unter Ranitidin $1,4 \pm 0,4$ Tabletten, unter Placebo $3,1 \pm 1,4$ Tabl. eingenommen.

3.4.3 Angaben über Ulcusbeschwerden bei der Kontrolluntersuchung am 14. Behandlungstag

Tab. 3.6: Beschwerdefreiheit bei der Kontrolluntersuchung am 14. Behandlungstag unter Ranitidin und Placebo in Prozent.

Ranitidin	72,0 % (18/25) ^a
Placebo	39,1 % (9/23)
Signifikanz	$p < 0,05$

^a In Klammern stehen die Anzahl der beschwerdefreien Patienten sowie die Gesamtzahl der Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie befanden.

Tabelle 3.6 zeigt, wieviele Patienten unter Ranitidin und Placebo bei der Befragung am 14. Behandlungstag beschwerdefrei waren. Unter der Therapie mit Ranitidin waren signifikant mehr Patienten beschwerdefrei als unter Placebo.

18 von 25 Patienten (72 %) hatten in der Ranitidin-Gruppe keine Ulcusbeschwerden mehr, dagegen nur 9 von 23 Patienten (39,1 %) in der Placebo-Gruppe.

3.5 Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi bei Männern und Frauen

Tab. 3.7: Prozentuale Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi bei Männern und Frauen nach 4wöchiger Therapie mit Ranitidin und Placebo.

	Frauen	Männer
Ranitidin	70,0 % (7/10) ^a	80,0 % (12/15)
Placebo	14,3 % (1/ 7)	50,0 % (7/14)
Signifikanz	p < 0,05	n.s.

^a In Klammern stehen die Anzahl der Patienten mit abgeheilten Ulcera sowie die Gesamtzahl der Patienten.

Tabelle 3.7 zeigt die Abheilung der ulcera duodeni und ventriculi bei Männern und Frauen nach 4-wöchiger Ranitidin- oder Placebothherapie. Bei den Frauen heilten unter Ranitidin die Ulcera ventriculi und duodeni signifikant schneller ab, als unter Placebo. In der Ranitidin-Gruppe waren nach 4 Wochen 7 von 10 (70 %) der Ulcera abgeheilt, in der Placebo-Gruppe 1 von 7 (14,3 %). Obwohl bei den Männern in der Ranitidin-Gruppe 12 von 15 (80 %) der Ulcera abgeheilt waren, also mehr als in der Ranitidin-Gruppe der Frauen, ist diese Abheilungsquote nicht signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Unter Placebo heilten 7 von 14 (50 %) der Ulcera ab. Die Abheilungsquote unter Placebo lag bei den Männern erheblich höher als bei den Frauen, jedoch nicht signifikant höher.

3.6 Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi, getrennt nach Altersgruppen.

Tab. 3.8: Prozentuale Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi - getrennt nach Altersgruppen (jünger und älter als 50 Jahre) - nach 4wöchiger Therapie mit Ranitidin und Placebo.

	< 50 Jahre	> 50 Jahre
Ranitidin	73,3 % (11/15) ^a	80,0 % (8/10)
Placebo	42,9 % (3/7)	35,7 % (5/14)
Signifikanz	n.s.	p < 0,05

^a In Klammern stehen die Anzahl der Patienten mit abgeheilten Ulcera sowie die Gesamtzahl der Patienten.

Tabelle 3.3 zeigt die Abheilungsquote der Ulcera duodeni und ventriculi - getrennt nach Altersgruppen unter Ranitidin und Placebo. Lediglich in der Gruppe der älter als 50jährigen war nach 4wöchiger Therapie unter Ranitidin eine signifikant bessere Abheilung als unter Placebo festzustellen.

11 von 13 Ulcera in der Gruppe der jünger als 50jährigen heilten unter Ranitidin ab (73,3 %); unter Placebo waren es nur 3 von 7 (42,9 %). In der Gruppe der älter als 50-jährigen heilten unter Ranitidin 8 von 10 (80 %) Ulcera ab, unter Placebo 5 von 14 (35,7 %).

3.7 Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi in Abhängigkeit von ihrer Größe.

Tab. 3.9: Prozentuale Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi in Abhängigkeit von ihrer Größe nach 4wöchiger Therapie mit Ranitidin und Placebo.

	$< 100 \text{ mm}^2$	$> 100 \text{ mm}^2$
Ranitidin	72,7 % (8/11) ^a	78,6 % (11/14)
Placebo	46,2 % (6/13)	28,6 % (2/ 7)
Signifikanz	n.s.	p = $< 0,05$

^a In Klammern stehen die Anzahl der Patienten mit abgeheilten Ulcera sowie die Gesamtzahl der Patienten.

Tabelle 3.9 zeigt die Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi in Abhängigkeit von ihrer Größe.

Die Ulcera mit einer größeren Oberfläche als 100 mm^2 heilten in unserem Patientenkollektiv unter Ranitidin gegenüber Placebo signifikant besser ab, bei den kleineren Ulcera war die Abheilungsrate gegenüber Placebo nicht signifikant höher. In der Gruppe der größeren ($> 100 \text{ mm}^2$) Ulcera waren unter Ranitidin 11 von 14 (78,6 %) nach 4 Wochen abgeheilt, unter Placebo waren es nur 2 von 7 (28,6 %). In der Gruppe der kleineren ($< 100 \text{ mm}^2$) Ulcera heilten unter Ranitidin 8 von 11 (72,7 %), unter Placebo 6 von 13 (46,2 %) ab.

3.8 Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi bei Rauchern und Nichtrauchern.

Tab. 3.10: Prozentuale Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi bei Rauchern und Nichtrauchern unter Ranitidin und Placebo nach 14, 28 und 42 Tagen.

	<u>Raucher</u>	<u>Nichtraucher</u>
Ranitidin n=25	77,8 % (14/18) ^a	71,4 % (5/7)
Placebo n=21	25,0 % (3/12)	55,5 % (5/9)
Signifikanz	p < 0,05	n.s.

^a In Klammern stehen die Anzahl der Patienten mit abgeheilten Ulcera sowie die Gesamtzahl der Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie befanden.

Tabelle 3.10 zeigt die unterschiedliche Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi bei Rauchern und Nichtrauchern.

In der Rauchergruppe zeigte sich eine signifikant bessere Abheilung unter Ranitidin gegenüber Placebo. In der Nichtrauchergruppe ließ sich wegen der hohen Abheilungsquote der Ulcera unter Placebo keine signifikant schnellere Abheilung feststellen.

Unter Ranitidin heilten 14 von 18 Ulcera (77,8 %) bei den Rauchern ab, bei den Nichtrauchern waren es 5 von 7 (71,4 %). In der Placebo-Gruppe heilten bei den Rauchern 3 von 12 (25 %), bei den Nichtrauchern 5 von 9 (55,5 %) ab.

In der Ranitidin-Gruppe heilten die Ulcera - unabhängig von ihrer Größe - bei Rauchern und Nichtrauchern gleich gut ab. In der Placebo-Gruppe heilten die größeren Ulcera bei Rauchern (5) und Nichtrauchern (5) schlecht ab, die Abheilungsquote lag

bei etwa 20 %. Die kleineren Ulcera heilten bei Nichtrauchern zu 80 % (4 von 5), bei Rauchern nur zu 33,3 % (2 von 6) ab.

3.9 Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi in Bezug auf die Säuresekretionswerte.

Tab. 3.11: Durchschnittswerte der BAO^a und der MAO^b ($\pm$ SEM) von 27 Patienten, deren Ulcera nach 4wöchiger Ranitidin- oder Placebothherapie abgeheilt und nicht abgeheilt waren.^c

		abgeheilt	nicht abgeheilt	Signi- fikanz
Ranitidin	BAO	4,45 $\pm$ 0,84	8,82 $\pm$ 4,59	n.s.
		n = 13	n = 3	
	MAO	21,18 $\pm$ 2,31	21,6 $\pm$ 4,31	n.s.
Placebo	BAO	1,77 $\pm$ 0,67	2,93 $\pm$ 1,64	n.s.
		n = 5	n = 6	
	MAO	15,41 $\pm$ 2,95	20,19 $\pm$ 3,06	n.s.

^a Basal acid output

^b Maximal acid output

^c Angegeben in m Mol H⁺/Std.

Tabelle 3.11 zeigt die durchschnittlichen Säuresekreptionswerte von 18 Patienten, deren Ulcera abgeheilt und von 9 Patienten, deren Ulcera nach 4 Wochen nicht abgeheilt waren.

Weder in der Ranitidin- noch in der Placebo-Gruppe hatten die Patienten mit abgeheilten Ulcera signifikant andere Sekretionswerte (BAO + MAO) als die Patienten, deren Ulcera nicht abgeheilt waren.

In der Ranitidin-Gruppe hatten 13 Patienten mit abgeheilten Ulcera eine Basalsekretion von $4,45 \pm 0,84$ und eine Maximalsekretion von $21,18 \pm 2,31$ m Mol H^+ /Std.

Demgegenüber fanden sich bei den 3 Patienten, deren Ulcera nicht abgeheilt waren, eine Basalsekretion von $8,82 \pm 4,59$ und eine Maximalsekretion von $21,6 \pm 4,31$ m Mol H^+ /Std.

In der Placebo-Gruppe hatten die 5 Patienten mit abgeheilten Ulcera eine Basalsekretion von $1,77 \pm 0,67$ und eine Maximalsekretion von $15,41 \pm 2,95$ m Mol H^+ /Std.

Bei den 6 Patienten, deren Ulcera nicht abgeheilt waren, fanden sich eine Basalsekretion von $2,93 \pm 1,64$ sowie eine Maximalsekretion von $20,19 \pm 3,06$ m Mol H^+ /Std.

3.10 Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi in
Abhängigkeit von der Beschwerdedauer.

Tab. 3.12: Durchschnittliche Beschwerdedauer in Tagen ($\pm$ SEM) bei den Patienten insgesamt sowie der Patientenzahl, deren Ulcera duodeni und ventriculi nach 4 Wochen nicht abgeheilt waren - getrennt in Ranitidin- und Placebo-Gruppen.

	gesamt	nicht abgeheilt	Signifikanz
Ranitidin	$88,8 \pm 24$ n=25	$182,8 \pm 71,7$ n=6	n.s.
Placebo	$44,1 \pm 10,4$ n=21	$34 \pm 10,3$ n=13	n.s.

Tabelle 3.12 zeigt die durchschnittliche Beschwerdedauer bei den Patienten insgesamt sowie der Patientenzahl, deren Ulcera nicht abgeheilt waren.

In der Ranitidin-Gruppe hatten die 6 Patienten, deren Ulcera nicht abgeheilt waren, eine fast doppelt so lange durchschnittliche Beschwerdedauer ($182,8 \pm 71,7$ Tage) wie die Gesamtzahl der 25 Patienten ($88,8 \pm 24$ Tage).

In der Placebo-Gruppe zeigten die Patienten, deren Ulcera nicht abgeheilt waren, eine kürzere Beschwerdedauer ($34 \pm 10,3$ Tage) als die Gesamtzahl der 21 Patienten ($44,1 \pm 10,4$ Tage).

In beiden Gruppen konnten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Beschwerdedauer festgestellt werden.

3.11 Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi in Abhängigkeit von der Dauer der Ulcusanamnese

Tab. 3.13: Durchschnittliche Dauer der Ulcusanamnese in Jahren ($\pm$ SEM) bei den Patienten insgesamt sowie der Patientenzahl, deren Ulcera duodeni und ventriculi nach 4 Wochen nicht abgeheilt waren - getrennt in Ranitidin- und Placebo-Gruppen.

	gesamt	nicht abgeheilt	Signifikanz
Ranitidin	$7 \pm 1,8$ n=25	$8 \pm 2,7$ n=6	n.s.
Placebo	$12,9 \pm 2,0$ n=21	$11,54 \pm 2,5$ n=13	n.s.

Tabelle 3.13 zeigt die durchschnittliche Dauer der Ulcusanamnese bei den Patienten insgesamt sowie der Patientenzahl, deren Ulcera nicht abgeheilt waren.

Weder in der Ranitidin- noch in der Placebo-Gruppe hatten die Patienten, bei denen das Ulcus nicht innerhalb von 4 Wochen abgeheilt war, eine signifikant längere oder kürzere Ulcusanamnese als die Gesamtzahl der Patienten.

In der Ranitidin-Gruppe betrug die durchschnittliche Ulcusanamnese der 25 Patienten $7 \pm 1,8$ Jahre. 6 Patienten mit nicht abgeheilten Ulcera hatten eine Ulcusanamnese von $8 \pm 2,7$ Jahren.

In der Placebo-Gruppe hatte die Gesamtzahl der 21 Patienten eine etwas längere Ulcusanamnese ($12,9 \pm 2,0$), als die 13 Patienten, bei denen die Ulcera nicht abgeheilt waren ($11,54 \pm 2,5$).

3.12 Nebenwirkungen und Komplikationen unter Ranitidin und Placebo.

3.12.1 Beschwerden und Komplikationen:

Medikamentös bedingte Nebenwirkungen konnten weder in der Ranitidin- noch in der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Eine Patientin in der Placebo-Gruppe entwickelte nach 14 Tagen eine Magenstenose.

3.12.2 Veränderungen der Labordaten:

3.12.2.1 Hämatologie:

Blutbildveränderungen konnten weder in der Ranitidin- noch in der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Lediglich ein Patient bekam wegen einer akuten Pyelonephritis eine Leukocytose sowie einen BSG-Anstieg.

3.12.2.2 Laborchemie:

4 Patienten in der Placebo-Gruppe und 4 Patienten in der Ranitidin-Gruppe hatten vor Beginn der Therapie leicht erhöhte Leberwerte (SGOT, SGPT, GT). In allen 6 Fällen kam es unter der Therapie zu normalen Werten.

Bei einem Patienten kam es unter der Therapie mit Ranitidin zu einer leichten Erhöhung der SGPT. Diese konnte auch 5 Tage nach Therapieende noch festgestellt werden.

Erhöhte Serumkreatininwerte wurden vor Therapie bei 12 Patienten festgestellt. 6 Patienten befanden sich in der Placebo-Gruppe. In allen Fällen blieben die Werte unter Therapie stationär oder normalisierten sich.

Bei 2 Patienten in der Ranitidin-Gruppe und einem Patienten in der Placebo-Gruppe kam es unter Therapie - bei unauffälligen Ausgangswerten - zu einer leichten Erhöhung des Serumkreatinins. In allen drei Fällen zeigten Kontrollen nach Beendigung der Studie wieder Normalwerte.

3.12.2.3 Urinstatus:

Der Urinstatus zeigte weder unter Ranitidin noch unter Placebo pathologische Veränderungen.

4. Diskussion

4.1 Abheilung der Ulcera duodeni und ventriculi

Bis heute ist nicht endgültig entschieden, ob *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni* zwei verschiedene Erkrankungen darstellen, oder ob sie einem gemeinsamen ätiologischen Prozess unterliegen.

Es ist heute allgemein üblich, Magen-Darm-Ulcera mit denselben Medikamenten zu behandeln, und zwar vorwiegend mit Substanzen, die den pH-Wert des Magensaftes beeinflussen.

Bisher existiert kein Ulcusterapeuticum, das - stützend auf theoretischen Überlegungen zur Ulcushäufigkeit - ausschließlich beim *Ulcus duodeni* oder beim *Ulcus ventriculi* mit Erfolg angewendet werden konnte.

Unsere Arbeit unterstützt von den Therapieergebnissen her die Hypothese einer gemeinsamen Ätiologie.

Wir konnten zeigen, daß der gleiche therapeutische Ansatz (Säuresekreteblockierung) Ulcera unterschiedlicher Lokalisation erheblich beschleunigt zur Abheilung brachten. Nach 4wöchiger Therapie waren doppelt so viele Ulcera duodeni und Ulcera ventriculi unter Ranitidintherapie abgeheilt wie unter Placebo.

Keine Unterschiede zwischen Ulcera duodeni und ventriculi ergaben sich auch in Bezug auf die Beschwerdefreiheit nach 14 Tagen und auf die Faktoren und Einflüsse, die bei der Ulcusheilung eine Rolle spielen.

Unter diesen Gesichtspunkten hielten wir es für vertretbar, eine Statistik zu erstellen, in der die Abheilungsquoten der Ulcera duodeni und Ulcera ventriculi zusammen erscheinen.

Es zeigte sich, daß die Ulcera zusammen unter Ranitidin nach 14 und 28 Tagen (36 % und 76 %) signifikant schneller abheilten als unter Placebo (4,3 % und 38,1 %). Nach 6 Wochen war der Unterschied nicht mehr signifikant.

4.2 Ulcera duodeni

Die Spontanabheilungsquote der Ulcera duodeni innerhalb von 4 Wochen schwankt je nach Land zwischen 29 und 83 % (16, 56). Die mittlere Spontanabheilungsrate liegt in Deutschland, der Schweiz und den USA bei ca. 50 % (3, 45). In England liegt sie dagegen bei nur 25 % (62). Da in unserer Studie der Antacida-verbrauch gering war, kann man davon ausgehen, daß die Antacida keinen Einfluß auf den Heilungsverlauf der Ulcera hatten und die Abheilungsraten unter Placebo den Spontanabheilungsraten entsprachen.

Mit einer Abheilungsrate von 42,9 % nach 4wöchiger Therapie (nach 14 Tagen 6,7 %, nach 6 Wochen 69,2 %) liegen wir mit unseren Ergebnissen im Durchschnitt der üblichen Spontanabheilungsraten. Folgende Medikamente scheinen bei der Abheilung der Ulcera duodeni in Doppelblindstudien gleich wirksam zu sein:

- a) Cimetidine = Tagamet^R (28, 33, 62)
- b) Pirenzepin = Gastrozepin^R (6)
- c) Trimipramin = Surmontil^R (40, 61)
- d) Carbenoxolon-Na = Biogastrone duodenal^R (12, 16)
- e) Tri-K-Citrat-Bismuthat-Lösung = Duosol^R (10)
- f) Antacida in hohen Dosierungen, z.B. Maaloxan Gel^R (46).

Die Abheilungsquoten der oben genannten Ulcusterapeutica lagen nach 4wöchiger Therapie bei etwa 75 %.

Das bestuntersuchte Ulcustherapeuticum ist das Cimetidin. Da auch heute noch der Säure bei der Pathogenese des Ulcus duodeni die entscheidende Rolle zugeschrieben wird, erscheint es logisch, daß über eine Säuresekreteionshemmung unter dem Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten auch eine beschleunigte Ulcusabheilung möglich ist. Dieses wurde in mehr als 20 Doppelblindstudien bestätigt. Unter Cimetidin wurden nach 4- und 6wöchiger Therapie Abheilungsraten zwischen 61 % und 90 % gefunden.

Der noch stärker und länger antisekretorisch wirkende neue H_2 -Rezeptor-Antagonist Ranitidin erwies sich in unserer Studie ebenfalls als hochwirksames Therapeuticum beim Ulcus duodeni.

Unter Ranitidin zeigten sich nach 14 und 28 Tagen mit 53,3 % und 86,7 % signifikant bessere Abheilungsquoten als unter Placebo (6,7 und 42,9 %). Nach 4 Wochen waren unter Ranitidin doppelt so viele Ulcera abgeheilt als unter Placebo. Nach 6 Wochen war der Unterschied zwischen beiden Gruppen wegen der hohen Abheilungsquote unter Placebo nicht mehr signifikant; immerhin heilten aber 92,9 % der Ulcera unter Ranitidin ab.

Wegen der kaum unterschiedlichen Abheilungsquoten nach 4- und 6wöchiger Therapie, scheint eine auf 4 Wochen begrenzte Behandlung des Ulcus duodeni mit Ranitidin ausreichend zu sein.

Weitere Studien sollten in diesem Punkt Klarheit schaffen.

4.3 Ulcera ventriculi

Die Spontanabheilungsquote der Ulcera ventriculi innerhalb von 4-6 Wochen schwankt je nach Land und Autor ebenfalls sehr stark (14, 19, 21, 24, 33, 56). Sie liegt im Durchschnitt bei 50 %. In unserer Studie war nach 14 Tagen noch kein Ulcus abgeheilt, nach 28 Tagen waren 28,6 %, nach 42 Tagen 66,7 % der Ulcera ventriculi abgeheilt.

Eine in Doppelblindstudien gesicherte Wirkung auf die Heilung der Ulcera ventriculi haben folgende Medikamente: CIMETIDIN (19, 24, 33), PIRENZEPIN (6), CARBENOXOLON-NA (32) und TRI-K-CITRAT-BISMUTHAT (9, 35).

Unter dem Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten Cimetidin lagen die Abheilungsraten zwischen 60 und 80 %. Jedoch zeigte sich in der überwiegenden Anzahl der Studien keine signifikant besseren Abheilungen als unter Placebo (14, 19, 22). Lediglich in Studien mit niedrigeren Placeboabheilungsraten war Cimetidin signifikant besser (24).

Diese Ergebnisse scheinen zwar einerseits die Annahme zu unterstützen, daß der Magensäure bei der Aetiologie des Ulcus ventriculi keine primäre Rolle zukommt. Auf der anderen Seite kann jedoch gefolgert werden, daß sich die Ausschaltung eines permissiven Faktors (Säure) therapeutisch ebenso günstig auswirken kann, wie die Beseitigung dieses Faktors, wo er von primärer pathogenetischer Relevanz ist.

Auch in unserer Studie konnten wir weder nach 2, noch nach 4 oder 6wöchiger Ranitidintherapie eine signifikant bessere Abheilung als unter Placebo nachweisen. Nach 14 Tagen waren 9,9 %, nach 4 Wochen 63,6 %, nach 6 Wochen 90,9 % der Ulcera ventriculi abgeheilt.

Es zeigte sich aber - wie beim Ulcus duodeni -, daß innerhalb einer 4wöchigen Therapie doppelt so viele Ulcera unter Ranitidin abheilten wie unter Placebo. Die Effektivität des neuen Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten beim Ulcus ventriculi wird auch dadurch unterstrichen, daß nach 6 Wochen etwa gleichviele Ulcera ventriculi wie Ulcera duodeni (90,9 %, 92,9 %) abgeheilt waren.

Während sich die Abheilungsraten beim Ulcus duodeni unter Ranitidin nach 4- und 6wöchiger Therapie nur gering unterschieden, heilten noch 38,1 % der Ulcera ventriculi zwischen der 4. und 6. Behandlungswoche ab. Die Durchführung weiterer Studien ist geplant. Nach unseren Ergebnissen könnte sich bei größeren Fallzahlen auch eine signifikant bessere Abheilungsrate der Ulcera ventriculi unter Ranitidin gegenüber Placebo ergeben.

Ranitidin erwies sich auch beim Ulcus ventriculi als ein wirksames Ulcustherapeuticum, es muß wahrscheinlich nur 14 Tage länger als beim Ulcus duodeni, nämlich 6 Wochen lang, eingenommen werden.

4.4 Beschwerdefreiheit

Die Wirkung von Ranitidin in Bezug auf die Beschwerden wurde am Antacidaverbrauch und an der Anzahl der Tage und Nächte mit Schmerzen gemessen. Darüber hinaus wurden die Patienten noch über ihre Beschwerden an den Visitentagen befragt.

Der Antacidaverbrauch war in unserer Studie unter Ranitidin deutlich geringer, jedoch statistisch nicht signifikant, als unter Placebo. Das gleiche gilt für die Tage und Nächte mit Schmerzen.

Bei der Befragung während der Visite nach 14 Tagen gaben die Patienten in der Ranitidin-Gruppe signifikant weniger Beschwerden an als in der Placebo-Gruppe (72 % : 39,1 %).

Cimetidin bewirkte in allen Studien, die eine signifikant beschleunigte Ulcusabheilung gegenüber Placebo nachweisen, auch einen statistisch gesicherten schnelleren Schmerzzrückgang und einen geringeren Antacidaverbrauch.

Unter Pirenzepin (Gastrozepin^R) und hochdosierter Antacidatherapie konnten die Ulcusbeschwerden ebenfalls signifikant reduziert werden (6, 46). Auch unsere Studie belegt - durch die Wirksamkeit des "Säureblockers" Ranitidin -, daß die Magensäure bei der Auslösung des Ulcusschmerzes eine wesentliche Rolle spielt (8).

Auf der anderen Seite ist seit langem bekannt, daß auch andere Faktoren, wie z.B. Motilitätsstörungen (42), für das Beschwerdebild beim Ulcus verantwortlich sind.

Wir konnten die Ergebnisse der deutsch-schweizerischen Studie (45) bestätigen, daß kein Zusammenhang zwischen Ulcusheilung und Beschwerdefreiheit besteht. Einige Patienten (18,8 %) hatten unmittelbar nach stationärer Aufnahme noch vor Einnahme der Medikamente keine Beschwerden mehr. Nach 14tägiger Therapie mit Placebo oder Ranitidin waren 55,3 % der Patienten beschwerdefrei, deren Ulcera nicht abgeheilt waren. In einem Fall war das Ulcus nach 4 Wochen abgeheilt, Beschwerden bestanden jedoch weiter.

Zusammenfassend muß gesagt werden: Ranitidin beseitigt Ulcusbeschwerden signifikant besser als Placebo und erfüllt somit eine weitere Forderung an ein wirksames Ulcustherapeuticum.

4.5 Faktoren und Einflüsse, die bei der Ulcusheilung eine Rolle spielen.

4.5.1 Geschlecht

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Ulcera bei Frauen unter Ranitidinthherapie signifikant schneller abheilen als unter Placebo. Bei den Männern waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen festzustellen.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Aussagen über die Abheilung der Ulcera bei Männern und Frauen. Während bei D.R. Shreeve (58) unter Placebo die Ulcera duodeni bei Frauen wesentlich schlechter abheilten als bei Männern, fand Moshal (39) umgekehrte Verhältnisse.

In unserer Studie heilten unter Placebo die Ulcera bei Männern und Frauen unterschiedlich ab. Bei den Frauen betrug die Abheilungsrate innerhalb von 4 Wochen nur 14,3 %. Auf die schlechte Abheilungsquote hatten weder der Nikotinabusus noch das Alter

der Patienten oder die Ulcusgröße einen Einfluß. Die Abheilungsrate bei den Männern betrug 50 %. Es befanden sich in dieser Gruppe zwar überwiegend kleinere Ulcera, gleichzeitig überwog aber auch der Anteil der Raucher. Sowohl die größeren Ulcera als auch die Ulcera bei Rauchern heilten in dieser Gruppe deutlich besser ab als in der Frauengruppe.

Warum in unserem Patientengut die Ulcera bei Frauen schlechter abheilten, kann zur Zeit noch nicht erklärt werden.

In der Studie von Frost et al. (24) konnte nachgewiesen werden, daß Cimetidin einen geringeren Effekt auf die Heilung der Ulcera bei Frauen als bei Männern hat.

Andere Autoren stellten unter Ulcusterapeutika keine unterschiedlichen Abheilungsquoten der Ulcera bei Männern und Frauen fest (21, 46).

Wir fanden unter Ranitidin keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede: Die Heilungsquote der Ulcera lag nach 4wöchiger Therapie bei Männern um 80 %, bei den Frauen um 70 %.

Ranitidin gleicht geschlechtsbedingte Unterschiede bei der Abheilung von Magen-Darm-Ulcera aus. Der Einsatz des neuen Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten ist besonders bei Frauen mit schlechter Spontanheilung sinnvoll.

4.5.2 Alter

Vergleicht man die Abheilungsraten in den verschiedenen Altersstufen unter Ranitidin und Placebo, so ergeben sich nur unwesentliche Unterschiede.

Weil in unserem Patientengut die Ulcera der älteren Patienten unter Placebo etwas schlechter abheilten als die der jüngeren (35,7 % und 42,9 %), gleichzeitig die Abheilungsquoten unter Ranitidin bei den älteren Patienten etwas höher lagen als bei den jüngeren (80 % und 73,3 %), ergaben sich bei den älteren Patienten unter Ranitidin signifikant bessere Abheilungsergebnisse.

In den uns zugängigen Arbeiten findet man keine eindeutigen Aussagen über eine unterschiedliche Abheilung der Ulcera in verschiedenen Altersstufen. Das Altersulcus soll schlechter abheilen.

Die signifikant bessere Abheilung der Ulcera in der Gruppe der älteren Patienten unter dem Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten Ranitidin gegenüber Placebo legt den Verdacht nahe, daß die Schleimhaut des älteren Menschen - möglicherweise infolge herabgesetzter Regeneration bei schlechterer Durchblutung - auf die Säurenoxe besonders empfindlich reagiert.

4.5.3 Ulcusgröße

Kleinere Ulcera heilen in der Regel schneller ab als größere, wie Sun und Stempien (60) nachweisen konnten. Da größere und kleinere Ulcera ähnliches fraktionierte Heilungsraten aufweisen, soll der Abheilungsprozess der größeren Ulcera länger dauern.

In der Studie von Scheurer, Witzel et al. (56) hatten die unter Placebo nach 3 Wochen abgeheilten Ulcera im Vergleich zur Gesamtzahl der Ulcera eine signifikant geringere Ausgangsgröße gehabt.

Auch wir fanden unter Placebo eine schlechtere Abheilung der größeren Ulcera. Während von den kleineren Ulcera ($< 100 \text{ mm}^2$) nach 4 Wochen 46,2 % abgeheilt waren, zeigten die größeren Ulcera ($> 100 \text{ mm}^2$) nur eine Abheilungsquote von 28,6 %.

Peterson et al. (46) fanden unter hochdosierter Antacidatherapie keine Korrelation zwischen Ulcusgröße und Ulcusheilung.

Unter Ranitidin heilten bei uns die größeren und kleineren Ulcera etwa gleich gut ab (78,6 % und 72,7 %). Im Vergleich zu den Placeboabheilungsraten heilten unter Rantidin jedoch signifikant mehr größere Ulcera ab. Bei den kleineren Ulcera mit schneller Spontanheilung war der Unterschied zwischen Ranitidin und Placebo nicht mehr signifikant.

Auch die Ulcusgröße kann durch die Gabe des Histamin- H^2 -Rezeptor-Antagonisten Ranitidin als determinierender Faktor für die Abheilungszeit der Ulcera vernachlässigt werden.

4.5.4 Nikotin

Wir konnten nachweisen, daß die Ulcera bei Rauchern unter Ranitidinthherapie signifikant schneller abheilten als unter Placebo. Bei den Nichtrauchern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen festgestellt werden.

Es ist seit längerer Zeit bekannt, daß Ulcera bei Rauchern signifikant häufiger vorkommen als bei Nichtrauchern (23). Doll und Mitarbeiter fanden 1958 unter Nikotinabstinenz eine signifikant beschleunigte Ulcusabheilung heraus (17). In der Studie von Peterson et al. (46) heilten die Ulcera duodeni der Nichtraucher signifikant besser ab als die der Raucher. Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Nikotin und Ulcus sind letztlich noch nicht geklärt.

Ein wesentlicher Grund für die Entstehung und schlechtere Abheilung der Ulcera bei Rauchern dürfte wohl in der verminderten Bikarbonatsekretion des Pankreas unter Nikotin liegen (59). Möglicherweise spielen auch Motilitätsstörungen mit vermehrten duodeno-gastrischen Reflux, wie von Rhodes et al. (53) bei Rauchern mit Magenulcus beschrieben, eine Rolle.

Wir konnten in unserer Studie bestätigen, daß die Nichtraucher unter Placebo eine deutlich höhere Abheilungsquote aufweisen als die Raucher. Die Raucher hatten unter Fortführung des Nikotinabusus eine Abheilungsquote der Ulcera von 25 %, bei den Nichtrauchern heilten 55,6 % der Ulcera innerhalb von 4 Wochen ab. Während größere Ulcera unter Placebo in beiden Gruppen gleich schlecht abheilten, zeigte sich bei den kleineren Ulcera der negative Einfluß des Rauchens auf die Ulcusheilung besonders deutlich.

Während in der Rauchergruppe die Abheilungsquote bei 33,3 % lag, heilten die kleineren Ulcera in der Nichtrauchergruppe zu 80 % ab.

Hetzel et al. (28) konnten unter einer Cimetidintherapie keine unterschiedlichen Abheilungsquoten bei Rauchern und Nichtrauchern feststellen. Bei Peterson et al. (46) zeigten sich unter einer hochdosierten Antacidatherapie ebenfalls keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

In der vorliegenden Studie waren unter Ranitidin die Abheilungsquoten der Ulcera bei Rauchern mit 77,8 % und Nichtrauchern mit 71,4 % ebenfalls etwa gleich.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der ungünstige Einfluß des Rauchens auf die Ulcusheilung durch eine Ranitidintherapie aufgehoben wird.

4.5.5 Säuresekretionswerte

Weder unter Therapie mit Cimetidin oder Antacida noch unter einer Placebothherapie korrelierte in den Studien von Binder (3), Ippoliti (29) und Peterson (46) die Abheilung der Ulcera duodeni mit den Basalsekretionsmengen (BAO).

Während bei Binder die unter Cimetidintherapie nicht abgeheilten Ulcera signifikant höhere maximale Säuresekretionswerte (PAO) als die abgeheilten hatten, fanden im Gegensatz dazu Ippoliti et al. signifikant höhere Werte der PAO in der Gruppe der abgeheilten Ulcera. Peterson et al. konnten keinerlei Korrelation zwischen Ulcusheilung und PAO unter hochdosierter Antacidatherapie feststellen.

Hetzel et al. (28) fanden für das Ulcus ventriculi unter Cimetidin keine eindeutige Abhängigkeit zwischen maximalen Säuresekretionswerten (MAO) und Ulcusheilung.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten weder in der Ranitidin- noch in der Placebo-Gruppe eine Korrelation zwischen Ulcusheilung und Säuresekretionsmengen (BAO + MAO) festgestellt werden.

Was schon für die Entstehung der Ulcera feststeht, gilt auch für deren Abheilung: Hohe Säuresekretionswerte des Magens praedisponieren nicht per se für die Entstehung eines Ulcus (Novis et al, 41) und spielen auch bei der Abheilung keine entscheidende Rolle.

4.5.6 Ulcusanamnese und Beschwerdedauer

Unsere Ergebnisse zeigen, daß weder die Länge der Ulcus-anamnese noch die Beschwerdedauer einen signifikanten Einfluß auf die Abheilungstendenz der Ulcera hatten.

Sowohl in den Ranitidin- als auch in den Placebo-Gruppen hatten die Patienten, deren Ulcera nach 4 Wochen nicht abgeheilt waren, signifikant länger Beschwerden oder eine längere Ulcusanamnese gehabt als die Patienten insgesamt.

Frost et al. (24) fanden bei Patienten mit einer Ulcusanamnese von mehr als 6 Jahren unter Cimetidin eine signifikant bessere Abheilung als unter Placebo. Bei einer Ulcusanamnese von weniger als 6 Jahren war der Unterschied nicht mehr signifikant.

Wie in unserer Studie unter Ranitidin, so hatte die Länge der Ulcusanamnese bei den Patienten, die Cimetidin erhielten, keinen Einfluß auf den Abheilungsprozeß.

Andere Autoren (28, 29, 46) fanden unter Placebo auch keinen Zusammenhang zwischen Anamnese und Ulcusheilung.

4.6 Komplikationen und Nebenwirkungen

In der Placebo-Gruppe mußte eine Patientin aus der Studie herausgenommen werden, da sie nach 14tägiger Therapie eine Magenausgangsstenose entwickelte.

Unter Ranitidin traten keine Komplikationen auf.

Vom Cimetidin bekannte Nebenwirkungen, wie Schwindel, Müdigkeit, selten Exanthem und Diarrhöen, wurden unter Rantidin nicht beobachtet.

Blutbildveränderungen, wie sie unter Cimetidin (5 Fälle von Neutropenie, 30) aufgetreten sein sollen, konnten nicht festgestellt werden.

Bei leichten Nierenfunktionsstörungen oder Leberparenchymschädigungen kam es unter Ranitidin zu keiner Verschlechterung der pathologischen Werte. Bei einem Patienten kam es unter Therapie mit Ranitidin zu einer leichten Erhöhung der SGPT. Diese konnte auch 5 Tage nach Therapieende noch festgestellt werden.

Bei Gabe von Cimetidin wurden vorübergehende Transaminasenerhöhungen im Serum beobachtet, die jedoch auch in Placebo-Gruppen in einem vergleichbaren Ausmaß aufgetreten waren. Bei 2 Patienten wurden unter Cimetidintherapie in den Leberbiopsien milde zentrolobuläre Necrosen festgestellt (13). Insgesamt besteht der Eindruck, daß die vorübergehende Transaminasenerhöhung eine leichte Nebenwirkung darstellt und nicht als so schwerwiegend angesehen wird, daß sie das Absetzen von Cimetidin rechtfertigt.

Von den weiteren wirksamen Ulcusterapeutika sind teilweise erhebliche Nebenwirkungen bekannt.

So haben aluminiumhaltige ANTACIDA eine obstipierende, magnesiumhaltige, eine laxierende Wirkung.

Unter Antacidatherapie kam es zur Interferenz mit anderen Medikamenten. Durch Adsorption an Aluminiumhydroxid kann die Resorption von Tetracyclinen, Anticholinergica und Digitalis erheblich vermindert werden (11, 26, 43). Außerdem treten insbesondere bei Niereninsuffizienz Nebenwirkungen durch Resorption der Metallionen Magnesium und Aluminium auf (1, 51).

Unter der Therapie mit PIRENZEPIN (Gastrozepin^R) wurden folgende Nebenwirkungen beschrieben: Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, gelegentliche Diarrhöen und Appetitssteigerung (20, 50).

CARBENOXOLON-NA (Biogastrone^R) wird wegen seines aldosteronartigen Effektes in der Ulcustherapie heute weniger eingesetzt. Bei etwa 20 % der behandelten Patienten fanden sich klinische Hinweise des Hyperaldosteronismus, wie Ödeme, Muskelschwäche und Kopfschmerzen (27).

Die wichtigste Nebenwirkung von TRIMIPRAMIN (Surmontil^R) ist die Sedation, die von 20-50 % der Patienten als störend empfunden wird (40).

TRI-K-CITRAT-BISMUTHAT-LÖSUNG (Duosol^R) ist schlecht im Geschmack, so daß einige Patienten sich weigerten, das Medikament einzunehmen (10).

5. Zusammenfassung

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten Ranitidin bei Patienten mit endoskopisch gesicherten Ulcera duodeni und ventriculi ermittelt.

Die Studiendauer betrug 4 Wochen, in einigen Fällen wurde sie auf 6 Wochen verlängert. Von 50 ausgewählten Patienten schieden 2 aus. 29 Patienten hatten Ulcera duodeni, 18 Ulcera ventriculi. Bei einer Patientin fanden sich ein Ulcus duodeni und mehrere Ulcera ventriculi. 25 Patienten erhielten 200 mg Ranitidin pro die; 23 Patienten Placebotabletten, die äußerlich nicht von dem Versuchspräparat zu unterscheiden waren. Zusätzlich konnten die Studienteilnehmer beim Auftreten von Beschwerden Antacida in beliebiger Menge einnehmen. In 14tägigen Abständen wurden klinische Visiten durchgeführt, Laboraten erhoben und der Abheilungsprozeß der Ulcera endoskopisch kontrolliert.

Vor Studienbeginn erfolgte die Bestimmung der Säuresekretionsmengen. Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse kamen der χ^2 -Test mit zusätzlicher Yates-Korrektur sowie der Fischer's-Exact-Test und der Mann-Whithney-Test zur Anwendung. Der Signifikanzlevel wurde mit $p < 0,05$ angesetzt.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, daß der neue Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonist zwei der wichtigsten Forderungen an ein wirksames Ulcusterapeuticum erfüllt: Ranitidin beschleunigt die Ulcusabheilung und beseitigt in kurzer Zeit die Ulcusbeschwerden.

Ulcera duodeni und ventriculi zusammen heilten unter Ranitidin nach 14- und 28tägiger Therapie signifikant besser, nach 42 Tagen deutlich besser als unter Placebo. Bei den Ulcera duodeni lag die Abheilungsquote unter Rantidin nach 14 und 28 Tagen signifikant höher als unter Placebo. Nach 42 Tagen war der Unterschied zwischen den Abheilungsraten noch deutlich, jedoch nicht mehr statistisch signifikant.

Weder nach 14, 28 oder 42 Tagen ergab sich unter Ranitidin eine signifikant bessere Abheilung der *Ulcera ventriculi* als unter Placebo. Nach 42tägiger Ranitidinthherapie lagen die Abheilungsquoten der *Ulcera ventriculi* mit 90,9 % fast genau so hoch wie die der *Ulcera duodeni* mit 92,9 %. Signifikante Unterschiede zu den Placebo-Gruppen kamen nicht zustande, weil die Spontanabheilungsquoten der *Ulcera ventriculi* mit 66,7 % und der *Ulcera duodeni* mit 69,2 % in unserem Patientengut sehr hoch lagen.

Nach 14tägiger Therapie mit Ranitidin waren signifikant mehr Patienten beschwerdefrei als unter Placebo. Die durchschnittliche Anzahl der Tage und Nächte mit Schmerzen war ebenso wie der Verbrauch der Antacida in der Ranitidin-Gruppe deutlich, wenn auch nicht statistisch signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe.

Unter der Therapie mit dem neuen Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten Ranitidin verloren Faktoren und Einflüsse, die sich auf die Spontanheilung der *Ulcera* negativ auswirken, ihre Bedeutung.

Frauen und Männer hatten unter Ranitidin ähnlich gute Abheilungsquoten der *Ulcera duodeni* und *ventriculi*. Bei den Frauen war die Spontanheilung der *Ulcera* jedoch deutlich schlechter als bei den Männern. Dadurch heilten die *Ulcera* der Frauen unter Ranitidin signifikant besser ab als unter Placebo. Bei den Männern ergaben sich wegen einer hohen Spontanheilung der *Ulcera* keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Nach Trennung der *Ulcera* in verschiedene Altersgruppen konnte gezeigt werden, daß die *Ulcera duodeni* und *ventriculi* bei den Patienten, die älter als 50 Jahre alt waren, unter Ranitidin signifikant besser abheilten als unter Placebo. In der Gruppe der jüngeren Patienten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Abheilungsquoten von Ranitidin und Placebo festzustellen.

Die Spontanheilung der größeren Ulcera war deutlich schlechter als die der kleineren. Unter Ranitidintherapie spielte die Ulcusgröße als determinierender Faktor für die Ulcusheilung keine Rolle mehr.

Größere Ulcera duodeni und ventriculi ($> 100 \text{ mm}^2$) heilten unter Ranitidin signifikant schneller ab als unter Placebo. Wegen einer hohen Abheilungsquote unter Placebo konnten bei den kleineren Ulcera ($< 100 \text{ mm}^2$) keine signifikanten Unterschiede zur Ranitidintherapie festgestellt werden.

Der ungünstige Einfluß des Rauchens auf die Ulcusabheilung wurde durch die Gabe von Ranitidin aufgehoben. So heilten die Ulcera der Raucher unter Ranitidin signifikant besser ab als unter Placebo. Bei den Nichtrauchern ergaben sich wegen einer um mehr als 50 Prozent höheren Spontanabheilungsquote keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapieformen.

Patienten, deren Ulcera während der Studiendauer nicht abgeheilt waren, hatten weder unter Ranitidin noch unter Placebo signifikant länger Beschwerden oder eine längere Ulcusanamnese gehabt als die Patienten insgesamt.

Die Höhe der Säuresekretionswerte spielte bei der Ulcusheilung keine Rolle. Weder in den Ranitidin- noch in den Placebo-Gruppen hatten die Patienten, deren Ulcera abgeheilt waren, signifikant andere Säuresekretionswerte (BAO und MAO) als die Patienten, deren Ulcera nicht abgeheilt waren.

Komplikationen oder Nebenwirkungen in Form von Beschwerden traten unter Ranitidintherapie nicht auf. Bei den Laboruntersuchungen wurde in einem Fall eine Erhöhung der SGPT festgestellt, die auch 5 Tage nach Beendigung der Studie noch festzustellen war. Unter Placebo entwickelte eine Patientin eine Magenausgangsstenose. Nebenwirkungen traten nicht auf. Es bleibt abzuwarten, ob nach Abschluß einer Ranitidintherapie vermehrt Ulcusrezidive auftreten.

Literaturverzeichnis:

- 1) ALFREY, A.C., Le GENDRE, G.R., KAEHNY, W.D.
The dialysis encephalopathy syndrome.
Possible aluminium intoxication.
N. Engl. J. Med. 294, 184-188 (1976)
- 2) ASH, A.S.F., SCHILD, H.O.
Receptors mediating some actions of histamine.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 27, 427-439 (1966)
- 3) BINDER, H.F., COCCO, A., CROSSLEY, R.J., FINKELSTEIN, W.,
FONT, R., FRIEDMAN, G., GROARKE, J., HUGHES, W.,
JOHNSON, A.F., Mc GUIGAN, J.E., SUMMERS, R., VLAHCEVIC, R.,
WINSHIP, D.H.
Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer.
A multicentre double blind trial.
Gastroenterology 74, 380-388 (1978)
- 4) BLACK, J.W., DUNCAN, W.A.M., DURANT, C.J.,
GAVELLIN, C.R., PARSONS, M.E.
Definition and antagonism of histamine H₂-Receptors.
Nature 236, 385-390 (1972)
- 5) BLUM, A.L. et al.
Ulcer like symptoms are spezific but not sensitive
signs of ulcer disaese.
Gastroenterology 74, 1116 (1978) (abstract)
- 6) BLUM, A.L., HAMMER, R.
(Hrsg) Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin.
Verhandlungsband 15, München Demeter-Verlag (1979)

- 7) BLUMENTHAL, I.S.
Digestive disease as a national problem.
III. Sozial cost of peptic ulcer.
Gastroenterology 54, 86-93 (1968)
- 8) BONNEY, G.L.U., PICKERING, G.W.
Observation on the mechanism of pain in ulcer of
stomach and duodenum.
Clin. Sci. 663-111 (1946)
- 9) BOYES, B.E., WOOLF, I.L., WILSON, R.Y.,
COWLEY, D.J., DYMCOCK, I.W.
Treatment of gastric ulcer with a wismut preparation.
Postgrad. med. J. 51, Suppl. 5, 29 (1975)
- 10) BROGDEN, N.R., PINDER, R.M., SAWYER, P.R.,
SPEIGHT, G.S.
Tripotassium Diditrate Bismuthate.
A report of its pharmacological properties and
therapeutic effiacy in peptic ulcer.
Drugs 12, 401 (1976)
- 11) BROWN, D.P., JUHL, R.P.
Decreased bioavailibility of digoxin due to antacids
and Kaolin-pectin.
N. Engl. J. Med. 295, 1034-1037 (1976)
- 12) BROWN, P., SALMON, P.R., THIEN-HTUT, READ, A.E.
Double blind trial of carbonoxolone sodium CAPSULES
in duodenal ulcer therapy, based on endoscopic diagnosis
and follow up.
Br. Med. J. 2, 661 (1972)

- 13) BURLAND, W.L.
Evidence for the safety of cimetidine in the treatment of peptic ulcer disease.
International symposium histamine H_2 -receptor antagonists.
J. int. med. Res. 86-92 (1975)
- 14) CICLITIRA, P.J., MACHELL, R.J., FARTHING, M.J.,
DICK, A.P., HUNTER, J.
A controlled trial of cimetidine in the treatment of gastric ulcer.
In: Proc. 2nd international symposium histamine H_2 -receptor antagonists
Burland W.L., Simkins M.A. (ed) pp. 283-286
Amsterdam: Excerpta Medica 1977
- 15) COLLIN-JONES, D.
Comparative trials of cimetidine for gastric ulcer.
International symposium on histamine H_2 -receptor antagonists.
Creutzfeld W. (Ed.). Amsterdam: Excerpta Medica 1978.
In press.
- 16) DAVIES, W.A., REED, P.I.
Controlled trial of Duogastrone in duodenal ulcer.
Gut 18: 78-83 (1977)
- 17) DOLL, R., AVERY JONES, F., PYGOTT, F.
Effekt of smoking in the production and maintance of gastric and duodenal ulcers.
Lancet I 657-662 (1958)
- 18) DOLL, R., AVERY JONES, F., BUCHATZSCH, M.M.
Occupational factors in the aetiology of gastric and duodenal ulcers with an estimation of their incidence in the general population.
Medical Research Council, Special Report Services Nr. 276
Her Majesty's Stationary Office (London 1951)

- 19) DYCK, W.P., BELSITO, A., FLESHLER, B., LIEBERMAN, T.R.,
DICKINSON, P.B., WOOD, J.M.
Cimetidine and placebo in the treatment of benign
gastric ulcer.
A multicentre double blind study.
Gastroenterology 74, 410-415 (1978)

- 20) EINHIG, D.
Ein neuer Sekretionshemmer: Ergebnisse einer Wirkungs-
und Verträglichkeitsprüfung mit Gastrozepin.
Therapiewoche 27, 1630-1638 (1977)

- 21) ENGLERT, E., FESTON, J.W., GRAHAM, D.Y., FINKELSTEIN, W.,
KRUSS, D.M., PRIEST, R.J., RASKIN, J.B., RHODES, B.,
ROGERS, A.I., WENGER, J., WILCOX, L.L., CROSSLEY, R.J.
Cimetidine, antacid and hospitalisation in the treatment
of benign ulcer.
A multicentre double blind study.
Gastroenterology 74, 416-425 (1978)

- 22) FRESTON, J.W.
Cimetidine in the treatment of gastric ulcer.
Gastroenterology 74, 426 (1978)

- 23) FRIEDMAN, G.D., SIEGELAUB, A.B., SELTZER, C.C.
Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer.
N. Engl. Journ. Med. 290, 469-473 (1974)

- 24) FROST, F., RAHBEK, I., RUNE, S.J., BIRGER JENSEN, K.,
GUDMAND-HOYER, E., KRAG, E., RASK-MADSEN, J., WULFF, H.R.,
GARBOL, J., GOTLIEB JENSEN, K., HOJLUND, M., NISSEN, V.R.
Cimetidine in patients with gastric ulcer.
A multicentre controlled trial.
Brit. med. J. II, 795-799 (1977)

- 25) GRAY, G.R., SMITH, I.S., MACKENZIE, I., GILLESPIE, G.
Long term cimetidine in the management of severe duodenal
ulcer dyspepsia.
Gastroenterology 74, 397-401 (1978)
- 26) GROTE, J.W., WOODS, M.
Studies on antacids; adsorption effects of various
aluminium antacids upon simultaneously administered
anticholinergic drugs.
J. Am. Pharmac. Ass. 42, 319-320 (1953)
- 27) HAUSMANN, W., TARNOKY, A.L.
Biochemical effects of short-term treatment with
carbonoxolone sodium.
British Journal of Pharmacology 26, 412-420 (1966)
- 28) HETZEL, D.J., TAGGART, D.J., HANSKY, J., HECKER, R.,
SHEARMAN, J.C.
Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer.
Med. J. Aust. I, 317-319 (1977)
- 29) IPPOLITI, A.F., STURDEVANT, R.A.L., ISENBERG, J.I.,
BINDER, M., COMACHO, R., CANO, R., COONEY, C., KLINE, M.M.,
KORETZ, R.L., MEYER, J.H., SAMLOFF, I.M., SCHWABE, A.D.,
STOM, E.A., VALENZUELA, J.A., WINTRAUB, R.H.
Cimetidine versus intensive antacid therapy for duodenal
ulcer.
Gastroenterology 74, 393-395 (1978)
- 30) JOHNSON, Mcl.N., BLACK, A.E., HUGHES, A.S.B., CLARKE, S.W.
Leucopenia with cimetidine.
Lancet 1977 II, 1226

- 31) KONTUREK, S.J., SOLOMON, T.E., Mc CREIGHT, W.G.,
JOHNSON, L.R., JAKOSSON, E.
Effects of nicotine on gastro intestinal secretions.
Gastroenterology 60, 1098-1105 (1971)
- 32) La BROOY, S.J., TAYLOR, R.H., HUNT, R.H., GOLDING, P.L.,
LAIDLAW, J.M., CHAPMAN, R.G., POUNDER, R.E., VINCENT, S.H.,
COLIN JONES, D.G., MILTON-THOPSON, G.J., MISIEWICZ, J.J.
Controlled comparison of cimetidine and carbonoxolone
sodium in gastric ulcer.
Br. Med. J. 1, 1308 (1979)
- 33) LAMBERT, R., BADER, J.P., BERNIER, J.J., BERTRAND, J.,
BETOURNE, C., GASTARD, J., LAVERDANT, C., RIBET, A.,
SAHEL, J., TOULET, J.
Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal par la
cimétidine.
Gastroenterology. Clin. Brial. 1, 855-860 (1977)
- 34) LECHNER, H.J.
Über das Altersulcus an Magen und Zwölffingerdarm.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 1305-1308 (1974)
- 35) LEE, S.P., NICHOLSON, G.J.
Increased healing of gastric and duodenal ulcers in a
controlled trial using tripotassium dicitratobismuthate.
Med. J. Aust. 1, 808-812 (1977)
- 36) MALCHOW, H., SEWING, K.F., ALBINUS, M., HORN, B.,
SCHOMERUS, H., DÜLLE, W.
Cimetidin in der stationären Behandlung des peptischen
Ulcus.
I. Wirkung auf die Heilung des Ulcus duodeni.
Dtsch. Med. Wschr. 103, 149-152 (1978)

- 37) MENZIES-GOW, N.
Cimetidine and mental confusion.
Lancet 1977 II, 928
- 38) KOCH, H.
Moderne Aspekte der Ulcusterapie.
Med. Welt 25/Heft 12, 491-493 (1974)
- 39) MOSHAL, M.G.
Trials with metoclopramide in duodenal ulceration.
Postgraduate Medical Journal (July, Suppl. 1973) 100-103
- 40) MYREN, J.
Dosage of trimipramine.
Scand. J. Gastroenterol. 15, Suppl. 58 (1980)
- 41) NOVIS, B.H., MARKS, J.M., BARK, S., SLOAN, A.W.
The relation between gastric acid secretion and body habitus, blood groups, smoking and the subsequent developement of dyspepsia and duodenal ulcer.
Gut 14, 107 (1973)
- 42) PATTERSON, T.L., SANDWEISS, D.J.
The relationship between gastroduodenal motility phases and symptoms associated with duodenal ulcer in the human.
Amèr. J. dig. Dis. 9, 375-395 (1942)
- 43) PIPER, D.W.
Antacid and anticholinergic drug therapy.
Clin. Gastroenterology 2, 361-377 (1973)
- 44) PAUL, H.E., HARRINGTON, C.M.
Absorption characteristics of aureomycin and terramycin on aluminium hydroxide gel and on bismuth subsalicylate preparations.
Journal of the American Pharmaceutical Association 41, 50 (1952)

- 45) PETER, P., GONVERS, J.J., PELLONI, S., SCHMITZ, H.,
RICHTER, O., BLUM, A., HOFSTETTER, J.R., STROHMEYER, G.
Therapie des Ulcus duodeni mit Cimetidin.
32. Tagung d. Dtsch. Ges. f. Verdauungs- und Stoff-
wechselkrankheiten. Göttingen 1977
- 46) PETERSON, W.L., STURDEVANT, R.A., FRANKL, H.D.,
RICHARDSON, C.T., ISENBERG, J.J., ELASHOF, J.D.,
SONES, J.Q., GROSS, R.A., Mc CALLUM, R.W., FORDTRAN, J.S.
Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen.
N. Engl. J. Med. 297, 341 (1977)
- 47) PIPER, D.W., HEAP, T.R.
Medical Management of Peptic ulcer with reference
to anti-ulcer agents in other gastro-intestinal diseases.
Drugs 3, 366-403 (1972)
- 48) POLLARD, H.M., AUGUR, N.A.
Peptic ulcer over the past one hundred years.
Practitioner 201, 139-146 (1968)
- 49) POPIELSKI, I.
Beta-Imidazolyläthylamin und die Organextrakte.
1. Beta-Imidazolyläthylamin als mächtiger Erreger der
Magendrösen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 178, 214-236 (1920)
- 50) PURCKHAUER, V.
Gibt es neue Möglichkeiten in der Ulcusterapie?
Therapiewoche 27, 1643-1649 (1977)
- 51) RANDALL, R.E., COHEN, M.D., SPRAY, C.C., ROSSMEISSEL, E.C.
Hypermagnesemia in renal failure: aetiology and toxic
manifestation.
Ann. Intern. Med. 61, 73-88 (1964)

- 52) RICHARD, A.L., ISENBERG, J., SEGRIST, D. and ANSFIELD, J.
Antacid and placebo produced similar pain relief in
the duodenal ulcer patients.
Gastroenterology 72 (1-5)
- 53) RHODES, J., BARNADO, D.E., PHILLIPS, S.F.,
ROVELSTAD, R.K., HOFMAN, A.F.
Increased reflux of bile into stomach in patients with
gastric ulcer.
Gastroenterology 56, 241-252 (1969)
- 54) ROTH, H.P.
Healing of initial ulcers in relation to age and race.
The Veterans Administration Cooperative study of
Gastric ulcer.
Gastroenterology 61, 570-575 (1971)
- 55) SCHWARTZ, K.
Über penetrierende Magen- und Jejunalgeschwüre.
Beitr. klin. Chir. 67, 96-128 (1910)
- 56) SCHEURER, U., WITZEL, L., HALTER, F. et al
Gastric and duodenal ulcer healing under placebo
treatment.
Gastroenterology 72, 838-841 (1977)
- 57) SIPPY, B.W.
Gastric and duodenal ulcer: medical cure by an
efficient removal of gastric guice corrosion.
J. Amer. med. Ass. 64, 1625-1630 (1915)
- 58) SHREEVE, D.R.
A double-blind study of tripotassium dicitrato
bismuthate in duodenal ulcer.
Postgraduate Medical Journal 1975, 51 (Suppl. 5) 33

- 59) SOLOMON, T.E., JACOBSON, E.D.
Cigarette smoking and duodenal ulcer disease.
New. Engl. J. Med. 286, 12-1213 (1972)
- 60) SUN, D.C.H., STEMPIEN, S.J.
Site and size of ulcer healing as determination of
outcome.
Gastroenterology 61, 576-584 (1971)
- 61) VALNES, K., SKAUG, O.E., LARSEN, S., MYREN, J.
Trimipramine and duodenal ulcer.
Scand. J. Gastroenterol. 15, Suppl. 58 (1980)
- 62) WILLIE et al.
Erfahrungen mit Vergleichsuntersuchungen bei Patienten
mit Ulcus duodeni.
Internationales Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten
Symposium. Göttingen 1977
- 63) WOBSE, E., STADELMANN, O., LÜFFLER, A., MIEDERER, S.E.
Beeinflussung der basalen Magen- und Pankreassekretion
des Menschen durch Zigarettenrauchen.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 900-903 (1974)
- 64) WALAN, A.
Study of peptic ulcer disease.
Acta. med. scandinav. suppl. 516, 16 (1970)

L e b e n s l a u f :

- 1941 wurde ich, Enno Jan Christoffers Wolbergs, am 19. April als drittes Kind des Internisten Doz. Dr. med. habil. Hajo Wolbergs und seiner Ehefrau Dr. med. Hildegard Wolbergs, geb. Stegmann, in Heidelberg geboren.
- 1947 Einschulung
- 1960 Abitur, nach Besuch des altsprachlichen Zweiges des Ulrichsgymnasiums in Norden/Ostfriesland
- 1960 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Freiburg
- 1963 Physikum an der Universität Freiburg
- 1966 Medizinisches Staatsexamen an der Freien Universität Berlin
- 1966-1968 Medizinalassistententätigkeit in verschiedenen Berliner Krankenhäusern
- 1968 Bestallung als Arzt
- 1969 Tätigkeit als Arbeitsamtsarzt in Istanbul
- 1969-1976 Wissenschaftlicher Assistent in der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg
- 1970 Heirat. Ehefrau Christa Wolbergs, geb. Pieczarek
- 1970 Geburt eines Sohnes
- 1972 Geburt einer Tochter

- 1977 Anerkennung als Facharzt für Innere Krankheiten
- 1976-1978 Oberarzt der Inneren Abteilung des DRK-Krankenhauses
Mark Brandenburg, Chefärztin: Dr. med. H. Michel
- Seit 1978 Oberarzt der II. Inneren Abteilung des
DRK-Krankenhauses Mark Brandenburg,
Chefarzt: Priv. Doz. Dr. med. L. Witzel

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz.
Dr. med. L. Witzel für die Überlassung des
Themas und die Anregungen zu dieser Arbeit.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des
DRK-Krankenhauses Mark Brandenburg, die mich
auf verschiedene Weise bei der Erstellung
dieser Arbeit unterstützt haben, danke ich
recht herzlich.

Frau Lenker danke ich für die Abschrift meines
Manuskripts.

